# Untersuchungen über die fetale Hämsynthese in den verschiedenen Blutbildungsphasen

Gerhard Dech

1972

Aus dem Lehrstuhl für Innere Medizin ( Hämatologie ) der
Universität München und dem
Institut für Hämatologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung,
Assoziation mit EURATOM, München
( Vorstand: Prof. Dr. W. STICH )
und der
II. Frauenklinik der Universität München
( Direktor: Prof. Dr. R. FIKENTSCHER )

# UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FETALE HÄMSYNTHESE IN DEN VERSCHIEDENEN BLUTBILDUNGSPHASEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GERHARD DECH

aus Ludwigshafen am Rhein

München

1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Prof. Dr. W. Stich |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. R. Fikentscher |
| Dekan: | Prof. Dr. W. Spann |

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1972

Meiner lieben

Mutter

gewidmet

I. Einleitung und Fragestellung

II. Untersuchungsgut

III. Methodik

1. Porphyrinanalyse

a. Erythrozyten

b. Serum

c. Leber und Milz

d. Fruchtwasser

e. Dünnschichtchromatographischer Nachweis

2. Porphyrinvorstufen in Erythrozyten

3. Deltaaminolävulinsäuredehydrasebestimmung in Erythrozyten und in Lebergewebe

4. Erythrozytenstandardinkubation nach Heilmeyer

IV. Ergebnisse und Vergleich

1. Hämpräkursoren in fetalen Erythrozyten

a. Porphyrine

b. Porphyrinvorstufen

2. Serumkoproporphyrin

3. Leberporphyrine

4. Milzporphyrine

5. Deltaaminolävulinsäuredehydrase

a. Erythrozyten

b. Leber

6. Fruchtwasserporphyrine

7. Inkubationsstudien

a. Halbstundeninkubation im Vakuum

b. Dreistündige Standardinkubation nach Heilmeyer

8. Retikulozytenindices der Hämpräkursoren

9. Korrelationen

10. Signifikanzprüfungen

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literatur

## I. Einleitung und Fragestellung

Aus der älteren Literatur liegen zwei Untersuchungen vor, die den Porphyringehalt im fetalen Blut betreffen:
1929 wiesen Borst und Königsdörffer (1) Porphyrin in fetalen Blutbildungsstätten und in peripheren Erythroblasten nach
1935 gelang Fikentscher (2) der Nachweis ätherlöslichen Porphyrins in fetalen Erythrozyten und in fetalem Serum, welches spektrometrisch als Koproporphyrin identifiziert wurde.
Neuere Arbeiten befassen sich mit dem Gehalt an Porphyrinen und dessen Vorstufen im Serum und in Erythrozyten von Nabelschnurblut (Schmidt,D. 1967(3)) und im Fruchtwasser reifer Neugeborener (Schmidt,M. 1967(4)). Dabei wurde einmal festgestellt, daß erhebliche quantitative Abweichungen im Porphyringehalt Neugeborener und Erwachsener bestehen mit dem Hinweis auf eine verbreitete Eisenmangelsituation des Neugeborenen, zum anderen , daß der Fruchtwasserkoproporphyringehalt und der Serumkoproporphyringehalt korrelieren.
Angaben über die quantitativen Verhältnisse von Porphyrinen und deren Vorstufen im fetalen Blut und in fetalen Blutbildungsstätten liegen nicht vor, ebensowenig solche über enzymatische Untersuchungen des fetalen Hämstoffwechsels; lediglich Mazza (5) berichtet über die $\delta$-Aminolävulinsäuredehydraseaktivität im menschlichen Nabelschnurvenenblut. Er stellte dabei eine Aktivitätserniedrigung im Vergleich zu gesundem Erwachsenenblut fest.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Einblick in den fetalen Hämstoffwechsel zu gewinnen und festzustellen, ob allgemein und innerhalb der einzelnen Blutbildungsperioden quantitative Unterschiede aufgrund eines vom Erwachsenen abweichenden Enzymmusters der Hämsynthese bestehen. Untersucht wurden der Porphyringehalt in Erythrozyten ( hier auch die $\delta$-Aminolävulinsäure und das Porphobilinogen ), im Serum, in der Leber und Milz. Die fermentativen Studien betreffen die Direktbestimmung der $\delta$-Aminolävulinsäuredehydrase (E.C. 4.2.1.24) in Leber und Erythrozyten sowie $\delta$-Aminolävulinsäure-Inkubationsversuche (Standardinkubation nach Heilmeyer (6)), die eine Beurteilung der Fermentleistungen zwischen der $\delta$-Aminolävulinsäure (Ala) und dem Protoporphyrin ermöglichen, insbesondere der Porphobilinogen-Desaminase und des decarboxylierenden Enzymsystems. Die Aktivität des die Hämsynthese kontrollierenden Enzyms, die $\delta$-Aminolävulinsäure-Synthetase, war wegen der ausgeprägten Empfindlichkeit dieses Enzyms gegenüber hypoxischen Zuständen und der schwierigen Quantifizierbarkeit (Tschudy (7) fand eine Aktivitätsabnahme um 50% drei Stunden postmortal) nicht möglich.

## II. Untersuchungsgut und Methodik

Analysiert wurden Serum, Erythrozyten, Leber- und Milzgewebe von Feten, die zwischen 3 und 36 cm lang waren (mens 2 bis 8) und keinerlei Mazerationserscheinungen zeigten. Bei den Feten Nr. 17

und Nr. 18 handelte es sich um rupturierte Tubaraborte, bei allen anderen um Aborte verschiedener Ursachen ohne bekannte mütterliche oder kindliche Grundleiden. Blut - und Gewebsentnahmen erfolgten kurzfristig nach Ausstoßung der Frucht, Zeiträume zwischen einer und höchstens zehn Stunden zwischen Bearbeitung und Fehlgeburt waren die Regel.

Leber und Milz wurden in toto entfernt. Das Blut wurde nach Thorakotomie durch Punktion beider Herzkammern mit einer heparinisierten Pipette entnommen und in einem mit Heparin benetzten Zentrifugenglas aufgefangen. Nach Bestimmen des Hämatokrits wurde das Blut mit einem bekannten Erythrozytenanteil auf verschiedene Proben verteilt, und diese Proben bei 3000 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert, das Serum abpipettiert und dieses erneut zentrifugiert. Die für die $\delta$-Aminolävulinsäuredehydrase-aktivitätsmessung (Ala-Dehydrase) bestimmte Probe wurde 2 mal mit eiskalter 0,15 m KCl-Lösung, die anderen 2 mal mit eiskalter isotoner Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem ersten Waschgang wurden jeweils die Leukozytenschicht mitentfernt. Sämtliche Waschwässer wurden verworfen.

1. Porphyrinanalyse

a. Erythrozyten

Kopro- und Protoporphyrinbestimmung: In Anlehnung an ein von Schwartz et al.(8), modifiziert von Schmidt,D.(3), angegebenes

Verfahren wurde in modifizierter Form wie folgt vorgegangen:

Zerreiben eines bekannten, gewaschenen Erythrozytenkonzentrates in einer Reibschale mit einem Pistill unter Zugabe einer kleinen Menge eines Gemisches aus Essigsäureäthylester und 96%iger Essigsäure im Verhältnis 4 : 1 ( A )

Extrahieren des Erythrozytenbreies unter Sog über einen Glasporenfilter Schott D 3 mit einer dem 40-fachen Erythrozytenvolumen entsprechenden Menge des oben angegebenen Gemisches in 3 - 4 Arbeitsgängen unter wiederholtem Durchmischen des Rückstandes mit dem Pistill ( B )

Waschen des Extrakts mit 3% iger Natriumacetat-Lösung ( 3 mal 1/3 des Ausgangsvolumen), Aufbewahren der Waschlösung zur Uroporphyrinbestimmung ( C )

Extrahieren mit 3,5 n HCl ( 4 mal 1/10 Volumen ) ( D )

Abpuffern der Extraktionslösung mit kristalliertem Natriumacetat bis pH 3,8 (Kontrolle mit Lyphan-Papier Nr. L 656) und Übernahme in Essigsäureäthylester ( 2 1/2- fache des Extraktionsvolumens) in drei Schritten ( E )

Wässrige Phase ergibt zusammen mit der Waschlösung nach Schritt C die Ausgangsmenge zur Uroporphyrinbestimmung

Waschen der Essigsäureäthylesterphase mit 1/3 Volumen aqua bidest. ( in zwei Schritten ) und Extrahieren des KOPROPORPHYRINS mit 0,2 n HCl ( 4 mal 1/10 Volumen) ( F )

Extrahieren des P R O T O P O R P H Y R I N S mit 3,5 n HCl ( 3 mal

1/2 Volumen ) ( G )

Volumenbestimmung beider Extrakte ( aus F und G ) und spektrophotometrische Messung mit Kurvenschreibung im Beckman DBG zwischen 470 und 370 nm (Maximum Koproporphyrin 402 nm, Protoporphyrin 410 nm) ( H )

Waschen des Koproporphyrinextrakts mit 2 mal 1/3 Volumen Chloroform und erneute spektrophotometrische Messung ( I )

Die Differenz aus der ersten und zweiten Messung wird der Protoporphyrinfraktion zugerechnet. Sämtliche Messungen wurden in 4 cm Küvetten ausgeführt.

Uroporphyrinbestimmung: Die beiden wässrigen Extrakte aus der Kopro- und Protoporphyrinbestimmung nach Schritt C und E werden auf pH 3,8 ( durch Zusatz kleiner Mengen von krist. Natriumacetat) gebracht, mit 1/10 Volumen Essigsäureäthylester ausgeschüttelt, um Spuren von Kopro-und Protoporphyrin zu entfernen, und dann mit 3,5 n HCl auf pH 2,9 eingestellt.(Kontrolle durch Lyphan-Papier Nr. L 656) Extraktion des Uroporphyrins nach Zugabe von 1/25 Volumen Tri-n-butylphosphat und 1/50 Volumen Essigsäureäthylester (zur Verminderung der Emulsionsneigung) im Scheidetrichter. Nach Abtrennung(ca. 4 Minuten Dauer) erfolgt Ausschütteln des Uroporphyrins in 5 n HCl( 2 mal 1/3 des Extraktionsvolumens ). Messung im Spektralphotometer zwischen 470 und 370 nm (Maximum des Uroporphyrins bei 411 nm) in 2 cm Halbmikroküvetten gegen 5 n Hcl als Leerwert, Berechnung der Uroporphyrinmenge in µg

an Hand einer Eichkurve.(Extraktionsrate 80%)

b. Serumkoproporphyrinbestimmung

Die Serumkoproporphyrinbestimmung erfolgte nach dem von Schmidt,D. (3) angegebenen Verfahren. Der letzte Reinigungs- und Konzentrationsgang wurde wegen ausreichender spektrophotometrischer- und graphischer Meßbarkeit der Proben in 4 cm Küvetten unterlassen.

c, Leber- und Milzporphyrine

Leber- und Milzgewebe wurden im Verhältnis 1 : 2 mit eiskaltem, destillierten Wasser im Potter-Elvejhem-Homogenisator zerkleinert ( 3 Minuten lang ) und anschließend lyophilisiert, um die Porphyrinbestimmung störendes überflüssiges Wasser zu eliminieren. In Vorversuchen wurde festgestellt, daß die Werte bei der direkten Porphyrinbestimmung ohne Lyophilisieren, wie sie von Ippen et al. (9) durchgeführt wurde, etwa um die Hälfte niedriger lagen als nach Lyophilisieren und Wasserzusatz entsprechend dem Nativgewicht. Wurde dieses unterlassen, lagen die ermittelten Porphyrinmengen in demselben Bereich wie bei der direkten Bestimmung ohne Lyophilisieren. Eine gewisse Wassermenge scheint den Übergang von eiweißgebundenen Porphyrinen in ein saueres, mäßig hydrophiles Extraktionsgemisch zu fördern.

Die weitere Bearbeitung erfolgte nach dem bei der Erythrozytenbestimmung angegebenen Verfahren.

d. Fruchtwasserporphyrine

Lyophilisierung des Fruchtwassers, Übernahme des Rückstandes in ca. 5 ml aqua bidestillata, dann Behandlung wie Erythrozytenporphyrin.

e. Dünnschichtchromatographischer Nachweis

Der dünnschichtchromatographische Nachweis der einzelnen Leber-, Milz- und Erythrozytenporphyrine erfolgte mittels eines eigenen zweidimensionalen dünnschichtchromatographischen Verfahrens (10). Bei den Erythrozytenkoproporphyrinen mußten Sammelchromatogramme durchgeführt werden, weil die einzelnen fetalen Proben aufgrund der geringen Ausgangsmenge an Erythrozyten im Durchschnitt nur 0,04 µg Koproporphyrin enthielten, was unter der Nachweisbarkeit der Methode lag.

2. Analyse der Porphyrinvorstufen δ-Aminolävulinsäure(Ala) und Porphobilinogen(PBG) in Erythrozyten

Bei der Bestimmung der Porphyrinvorstufen kam das von Schmidt,D. (3) angegebene Verfahren zur Anwendung.

Vorbereitung der Erythrozyten zur Säulenchromatographie:

Hämolyse der gewaschenen Erythrozyten mit eiskaltem sterilen aqua bidestillata im Verhältnis 1 : 6 bei 4° C innerhalb einer Stunde, Eiweißfällung mit dem 2,5-fachen Hämolysatvolumen Aceton, scharfes Abzentrifugieren des gefällten Eiweißes, Dekantieren des Überstandes in einen Spitzkolben, Acetonentfernung und Einengung

auf ca. 8 ml(Volumenmessung) im Vakuumrotationsverdampfer, Auffüllen bei geringerem Volumen, Übernahme in eine Gummikolbenspritze (ca. 50 ml) mit angeschraubtem Porenfilter (Millipore Swimex 25, Membranfilter Sartorius Nr. 11307, 0,2 Mikron) und manuelle Preßfiltration. Es entsteht ein klares Filtrat von ca. 7 ml. Anschließend Säulenchromatographie mit Dowex Ionenaustauscher Harz entsprechend Schmidt,D.(3) und spektralphotometrische Messung in 4 cm Küvetten unter Berücksichtigung der verfahrensbedingten Verluste.

Die kleinste verwendete Erythrozytenmenge betrug 0,425 ml, darunter liegende Mengen bringen keine sicher ablesbaren Extinktionen.

3. δ-Aminolävulinsäuredehydrasebestimmung in Erythrozyten und in Lebergewebe

(Maximalbestimmung unter Substratsättigung, mod. nach Gibson et al.(11))

Die Vorbereitungen der Erythrozyten und des Lebergewebes entsprechen dem Verfahren nach Gibson (11).

Der verwendete Puffer ( 1/15 m Phosphatpuffer pH 6,8 ) wurde mit Kaliumchlorid ( 2,5 g KCl auf 100 ml Puffer ) angereichert, um intraerythrozytäre Kaliumwerte im Hämolysat zu erhalten. Eiweißfällung erfolgte mittels 20%-iger Trichloressigsäure ( 1 Teil auf 3,33 Teile Inkubat ) nach Inkubationsstop mit 0,07 ml gesättigter Kupfersulfatlösung ( SH-Gruppenblockierung der Ala-Dehydrase) Dabei tritt regelmäßig bei der Messung im Spektralphotometer

bei einer Wellenlänge von 620 nm eine Grundextinktion von E = 0,040 auf, die sich bei 555 nm (Porphobilinogengipfel) der Nullinie annähert. In Vorversuchen wurde diese als Kupfer-Chlor-Komplexe identifiziert. Das zur Inkubationslösung hinzugefügte δ-Aminolävulinsäure-Hydrochlorid(Ala-HCL Serva Nr. 12962) wurde nicht in Wasser , sondern in 1/15 m Phosphatpuffer pH 6,8 aufgelöst, um ein akutes Absinken des pH zu verhindern. Nach Inkubatsbeendigung wurden 0,6 ml Inkubat vor der Eiweißfällung zur Porphyrinbestimmung entnommen.

4. Standardinkubation von Erythrozyten mit δ-Aminolävulinsäure (13 µMol/10 ml Ery.)

Die von Heilmeyer (6) angewandte Methode wurde wie folgt modifiziert:

Dreistündige Inkubationsdauer, MgCl-Zusatz zum Inkubat bis zum Erreichen einer Molarität von 0,06 (höhere Magnesiumkonzentrationen bewirken Porphyrinsynthesehemmung), Inkubationsbeendigung durch Trichloressigsäureeiweißfällung,scharfes Abzentrifugieren, Bestimmung von Ala und PBG im Überstand und von Porphyrinen im Überstand und im Präzipitat; beide zeigten einen stark unterschiedlichen Gehalt an einzelnen Porphyrinen. Der Ala- und PBG-Bestimmung lag hierbei die von Marver et al.(12) ausgearbeite Methode zugrunde während die Porphyrine aus dem sauren Überstand nach Abpuffern mit 2 n NaOH und festem Natriumacetat auf pH 3,8 gebracht und in Essigsäureäthylester übernommen wurden. Uroporphyrin wurde nach

pH-Reduktion auf pH 2,9 entsprechend dem oben angegebenen Uroporphyrinverfahren für Erythrozyten bestimmt.

Der Rückstand wurde entsprechend dem Erythrozytenverfahren aufgearbeitet.

## IV. Ergebnisse und Vergleich

Die nachfolgende tabellarische Übersicht zeigt die bei den einzelnen Feten ermittelten Hämpräkursoren in Erythrozyten, Leber und Milz, sowie die Werte der Ala-Dehydrase in Leber und Erythrozyten.

### Tabelle 1

Übersicht über die ermittelten Einzelwerte der Hämpräkursoren in fetalen Erythrozyten, fetaler Leber und Milz

Es bedeuten:

| | | |
|---|---|---|
| Reti | = | Retikulozyten in ‰ |
| Ala | = | $\delta$-Aminolävulinsäure in µg/100 ml Erythrozyten |
| PBG | = | Porphobilinogen in " " " " " " |
| Up | = | Uroporphyrin in µg/100 ml Ery. bzw. 100g Gewebe |
| Kp | = | Koproporphyrin " " " " " " " |
| Pp | = | Protoporphyrin " " " " " " " |
| Ala-Dehydrase | = | $\delta$-Aminolävulinsäuredehydrase in µMol PBG/ 1 ml Ery; 1 h bzw. µMol PBG/ 1 g Frischgewebe ; 1 h |

| | | | | Erythrozyten | | | | | Serum | | Leber | | | Milz | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fet | Länge | Lunarmonat | Reti | Ala | PBG | Up | Kp | Pp | Ala-Dehyd. | Kp | Up | Kp | Pp | Ala-Dehyd. | Up | Kp | Pp |
| 1 | 33 | 7 3/5 | 61 | 39,42 | 8,9 | - | 5,40 | 159,50 | - | 0,364 | | | | | 1,40 | 6,64 | 103,96 |
| 2 | 11 | 4 2/7 | 85 | - | - | 4,0 | 17,68 | 175,75 | - | - | 0,91 | 10,55 | 41,48 | 1,288 | - | - | - |
| 3 | 18 | 5 2/9 | - | - | - | - | 5,58 | 721,11 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | 22 | 5 2/3 | 136 | - | - | - | 23,97 | 166,46 | - | 1.12 | 1,25 | 15,20 | 135,69 | - | 1,31 | 6,59 | 47,77 |
| 5 | 22 | 5 2/3 | 102 | 67,80 | 26,5 | - | 15,34 | 113,75 | - | 0,762 | 2,44 | 20,75 | 113,05 | - | - | 4,80 | 26,14 |
| 6 | 30 | 7 | 82 | 170,67 | 55,6 | 4,0 | 14,73 | 66,00 | - | 2,360 | 1,57 | 18,70 | 278,79 | 0,655 | - | - | - |
| 7 | 16 | 5 | 32 | - | - | - | 11,35 | 121,70 | 2,023 | 1,760 | 2,92 | 24,90 | 141,00 | - | 1,60 | 8,65 | 54,55 |
| 8 | 14 | 4 5/7 | - | - | - | - | 16,70 | 94,70 | - | 2,530 | 1,97 | 16,01 | 222,12 | - | - | 6,20 | 83,43 |
| 9 | 24 | 5 8/9 | 56 | 121,75 | 85,8 | 1,6 | 8,42 | 115,20 | - | 2,630 | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 36 | 8 1/5 | 62 | 70,95 | 56,1 | 0,4 | 5,61 | 133,20 | - | 2,020 | 1,93 | 24,50 | 206,60 | - | - | - | - |
| 11 | 30 | 7 | 54 | - | 27,0 | 0,8 | 2,24 | 72,27 | - | 0,630 | 1,50 | 18,44 | 77,50 | - | 0,35 | 1,98 | 12,52 |
| 12 | 30 | 7 | 35 | 104,47 | 22,2 | 1,9 | 4,05 | 80,60 | - | 3,510 | 2,54 | 29,70 | 260,11 | 0,626 | 0,80 | 8,64 | 79,25 |
| 13 | 33 | 7 3/5 | 70 | 70,96 | 22,8 | 0,3 | 6,00 | 39,75 | 0,473 | 0,510 | 3,16 | 28,59 | 157,41 | - | - | - | - |

| Fet | Länge | Lunar-monat | Reti | Ala | PBG | Up | Kp | Pp | Ala-Dehydr. | Kp | Up | Kp | Pp | Ala-Dehydr. | Up | Kp | Pp |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14 | 19 | 5 1/3 | 56 | 64,39 | - | 1,8 | 11,79 | 93,79 | 1,452 | 0,260 | 2,88 | 21,19 | 130,17 | - | - | 8,16 | 57,40 |
| 15 | 21 | 5 5/9 | - | - | - | 0,2 | 6,36 | 88,74 | 2,015 | - | 0,79 | 15,62 | 124,25 | 0,704 | - | 5,22 | 34,60 |
| 16 | 32 | 7 2/5 | 40 | 143,67 | 91,8 | - | 5,32 | 104,02 | 1,810 | 0,530 | - | - | - | - | - | 3,69 | 14,79 |
| 17 | 4 | 3 | - | - | - | - | 22,09 | 160,00 | - | - | - | 11,54 | 64,08 | 1,116 | - | - | - |
| 18 | 3 | 2 1/2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 11,72 | 106,25 | 1,018 | - | - | - |
| 19 | 18 | 5 2/9 | 78 | - | - | - | 10,12 | 117,27 | 1,680 | - | 1,14 | 19,96 | 88,48 | 0,840 | - | 7,17 | 86,96 |
| 20 | 28 | 6 3/5 | - | - | - | - | 10,20 | 120,90 | - | - | - | 25,56 | 63,00 | 1,404 | - | 11,30 | 84,70 |
| 21 | 25 | 6 | 88 | 61,02 | 66,6 | 0,5 | 3,42 | 54,75 | 1,529 | - | 2,73 | 26,98 | 75,60 | 1,043 | - | 5,74 | 41,86 |

1. Hämpräkursoren in fetalen Erythrozyten

a. Porphyrine

In allen Proben konnten Kopro- und Protoporphyrin nachgewiesen werden, bei ausreichender Erythrozytenmenge(Mindestmenge 0,4 - 0,5 ml Erythrozyten) auch Uroporphyrin und die Porphyrinvorstufen $\delta$ - Aminolävulinsäure und Porphobilinogen.

Die Einteilung der intrauterinen Entwicklung in einzelne Blutbildungsperioden erfolgte nach Angaben von Knoll (13).

Sämtliche ermittelten Porphyrinwerte liegen beträchtlich über denen von Neugeborenen und gesunden Erwachsenen. Der Koproporphyringehalt nimmt mit steigendem Alter der Feten ständig ab und erreicht im achten Lunarmonat Werte um 5 µg%, die noch immer um das dreifache höher liegen als im Nabelschnurblut. (Abb. 1)

Zwischen Protoporphyrin und dem Fetenalter besteht jedoch keine Korrelation (Tab. 8), während sich für Koproporphyrin in den einzelnen Blutbildungsperioden signifikant unterschiedliche Werte nachweisen lassen.(Tab. 9) Uro- und Koproporphyringehalt korrelieren bei einem ziemlich konstanten Verhältnis.(Uro/Kopro = 1:4 bis 1:7) (Abb.2) Eine enge Korrelation zwischen dem Koproporphyringehalt und der Retikulozytenzahl, wie sie von Schmidt,D.(3) im Nabelschnurblut gefunden wurde, konnte auch hier beobachtet werden. (Tab. 8 und Abb 3)

b. Porphyrinvorstufen

Als Vergleichswerte dienten die von Schmidt,D.(3) im Blut Neu-

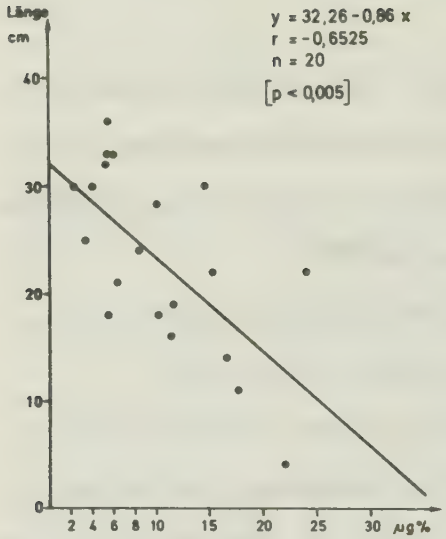
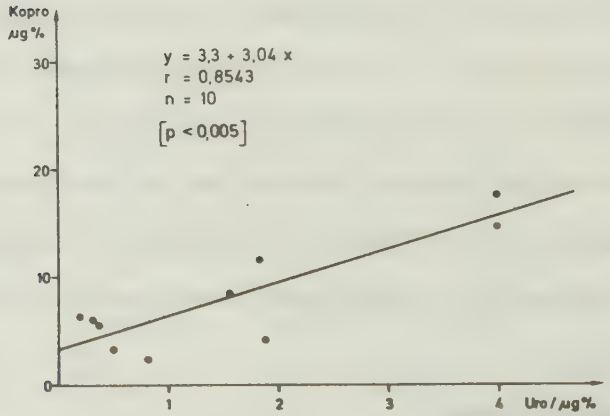



Abb. 1
Relation zwischen Erythrozyten-
koproporphyrin und Länge der Fe

Abb. 2: Parallelität zwischen Uro-und Koproporphyrin in Erythrozyten



geborener und Erwachsener bestimmten Werte. Porphobilinogen liegt in fetalen Erythrozyten in gleicher Konzentration wie in Neugeborenenerythrozyten vor, lediglich die $\delta$-Aminolävulinsäure war um ca. 20% gegenüber den Neugeborenen im Mittel erhöht. (Tab. 2) Korrelationen zur Retikulozytenzahl bestanden nicht, möglicherweise bedingt durch die Fallzahl. ( n = 9 )

2. Koproporphyringehalt im Serum

Die Koproporphyrinwerte liegen höher als die entsprechenden bei Neugeborenen, ein unterschiedliches Verteilungsmuster in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten konnte nicht nachgewiesen werden. (Tab. 9) Der Grad hämolytischer Verunreinigung des Serums schwankte zwischen 32 und 675 mg% freiem Hb (spektralphotometrisch bestimmt) und wies entsprechend der unbedeutenden erythrozytären Koproporphyrinbeimengung zum Serum keine feststellbare Korrelation zum Erythrozytenkoproporpyrin auf, so daß man analog dem erhöhten Erythrozytenkoproporphyrinspiegel einen erhöten Serumkoproporphyrinpool annehmen darf. Uroporphyrin war in Einzelfällen bei größerer Serummenge nachweisbar (Fet 11 z.B. 0,2 µg%); auf die Bestimmung von Serumprotoporphyrin wurde wegen hämolytischer Serumbeimengung mit erheblicher Protoporphyrinverschleppung verzichtet.

3. Leberporphyrine

Der Koproporphyrinspiegel steigt mit zunehmenden Alter der Feten stetig an und erreicht in der myeloischen Blutbildungsphase die

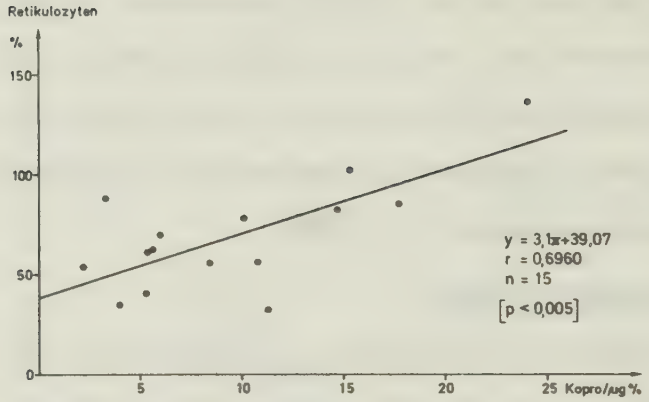



**Abb. 3**

Parallelität zwischen Koproporphyrin in Erythrozyten und der Retikulozytenzahl

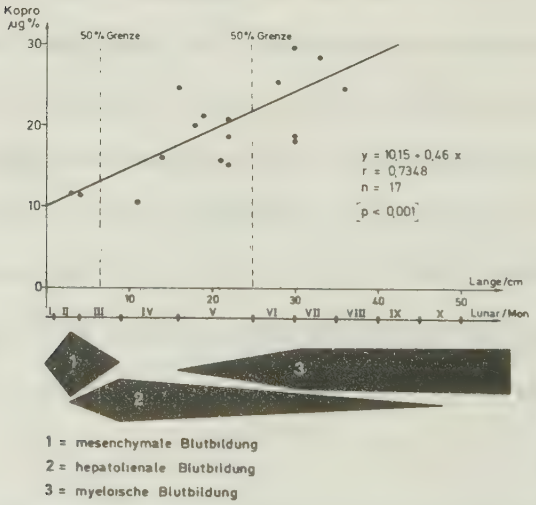



**Abb. 4**

Parallelität zwischen Leberkoproporphyrin und Fetalalter

höchsten Werte (Abb.4) Zwischen den einzelnen Blutbildungsperioden bestehen signifikante Unterschiede (Tab.9).
Die Protoporphyrinwerte steigen zwar in dem selben Sinne wie die Koproporphyrine an, jedoch sind sie auch hier ähnlich dem erythrozytären Protoporphyrin großen Schwankungen unterworfen, so daß keine statistisch gesicherte Signifikanz der Blutbildungsperioden untereinander gefunden wurde (Tab.9).

Uro- und Koproporphyrinzeigen auch in der Leber eine deutliche Abhängigkeit voneinander (Tab.8 und Abb.5).
Das freie Hämoglobin war hier ebenfalls ohne Bedeutung für die Porphyrinwerte.
Der von Ippen et al. (9) angegebene Mittelwert für ätherlösliche Porphyrine im Lebergewebe Erwachsener von 62 µg% wird auch unter Berücksichtigung methodischer Unterschiede bereits in der fetalen Blutbildungsperiode mit den niedrigsten Porphyrinwerten, der mesenchymalen, erreicht (Mittelwert 96,8 µg% ätherlösliches Porphyrin = Kopro- + Protoporphyrin). Aus neuerer Zeit liegen Normalwert-Angaben für Erwachsenenleber-Porphyrine, gewonnen durch Punktionszylinder, von DOSS (14) vor. Im Vergleich zu diesen Angaben zeigen Fetal-Befunde folgende Abweichungen:
Koproporphyrin liegt durchschnittlich um das 4-fache höher als bei Erwachsenen, Protoporphyrin um das 6-fache, während Uroporphyrin in der fetalen Leber im gleichen Größenbereich wie bei Erwachsenen liegt. Die von DOSS (14) angegebenen Werte dürften jedoch aufgrund der Bestimmungsmethode(Dünnschichtchromatographische Bestimmung)

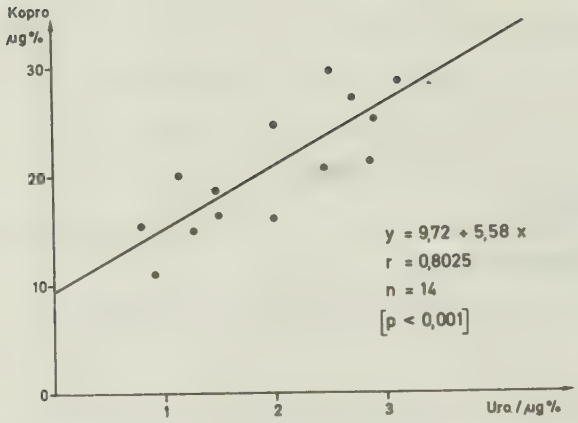
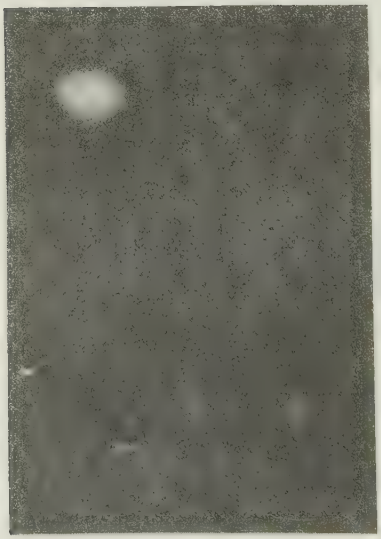



Abb. 5
Parallelität zwischen Kopro-und Uroporphyrin in der Leber

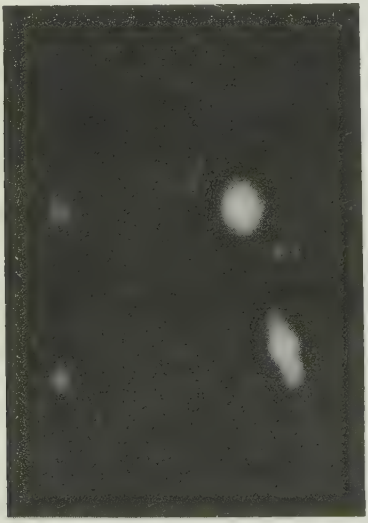


Chromatogramm Nr. 1
Von links nach rechts:
Erythrozyten-Protoporphyrin,
Erythrozyten-Koproporphyrin und
Koproporphyrinvergleich

als Methylester, anschließende Messung als Kupferchelatkomplexe) mit Verlusten behaftet sein.

4. Milzporphyrine

Hier besteht weder im Kopro- noch im Protoporphyringehalt ein unterschiedliches Verteilungsmuster in den Blutbildungsperioden. Die entsprechenden Mittelwerte liegen unter denen der Erythrozyten Eine Relation zwischen Uro- und Koproporphyrin wurde auch in der Milz beobachtet (Tab. 8), ebenso zwischen Kopreporphyrin und Protoporphyrin. Vergleichswerte von Erwachsenen waren aus der Literatur nicht zu eruieren.



Chromatogramm Nr. 2 :Standardinkubation fetaler Erythrozyten
Von rechts unten nach links oben ansteigend: Uroporphyrin, Hepta-, Hexa-,Pentacarboxylporphyrin und Koproporphyrin; darüber schwach erkennbar Tricarboxylporphyrin. Links daneben Vergleichssubstanzen: oben Koproporphyrin, unten Uroporphyrin

Tabelle 2

Hämpräkursorenmuster in fetalen Erythrozyten, fetaler Leber und Milz

Mittelwerte in µg/ 100 ml bzw. 100 g Frischgewebe

1 σ-Grenze in Klammern

+ = Einzelwerte ; * = Aufteilung in einzelne Blutbildungsperio. wegen geringer Fallzahl nicht möglich ; ++ = Schmidt, D.( 3) ; ** = Ippen et al.(9) ; +++ = Doss (14) ;

Der Ery.-Protoporphyrinwert von Fet 3 (721,11 µg%) wurde in de Tabelle nicht berücksichtigt, da außerhalb der 2 σ-Grenze

| | Hämpräk. | Blutbildung mesenchymal | hepato-lienal | myeloisch | Vergleichswerte Neugeb. (++) | Erwachs (++ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ery-throz. | KOPRO | 22,10 + | 13,21(∓ 5,84) | 6,54(∓ 3,69) | 1,50 | 0,99 |
| | PROTO | 160,00 * | 121,52(∓32,90) | 94,60(∓38,00) | 61,40 | 25,30 |
| | URO * | 1,55 ( ∓ 1,40) | | | - | 0,24 |
| | ALA * | 91,50 ( ∓ 42,00) | | | 74,30 | 20,20 |
| | PBG * | 46,30 ( ∓ 28,90) | | | 45,20 | 11,40 |
| Serum | KOPRO | - | 1,29(∓ 0,88) | 1,57(∓ 1,21) | 0,48 | - |
| Leber | KOPRO | 11,63(∓0,13) | 18,00(∓4,50) | 24,60(∓4,50) | | 62,0 |
| | PROTO | 85,20(∓29,80) | 124,53(∓51.10) | 159,80(∓91,00) | | |
| | URO * | 2,00 ( ∓ 0,80) | | | | |
| | KOPRO* | 1,24 µg/ 1g Trockengewicht | | | | 0,1-0, |
| | PROTO* | 7,86 µg/ 1g Trockengewicht | | | | 0,3-1, |
| | URO * | 0,09 µg/ 1g Trockengewicht | | | | 0,05-0,18 |
| Milz | KOPRO | - | 6,68(∓1,42) | 6,33(∓3,55) | | |
| | PROTO | - | 55,80(∓22,80) | 56,20(∓38,60) | - | - |
| | URO | 1,09 ( ∓ 0,51) | | | - | - |

5. Deltaaminolävulinsäuredehydrase:(Ala-Dehydrase)

a. Erythrozyten

Die Ala-Dehydrase liegt bei den Feten signifikant höher (p 0,025) als bei Erwachsenen. Die extrem niedrigen Werte von Mazza (5) - siehe unten - lassen sich gut aus der von dem Autor angegebenen Verfahrensweise erkären(pH 8,0 während der Inkubation, TRIS-Puffer). Gibson et al.(11) fanden als pH-Optimum 6,8 und für TRIS-Puffer eine fast komplette Inaktivierung der Ala-Dehydrase. Bemerkenswert jedoch ist die um das doppelt höhere Aktivität des mit gleicher Methode bestimmten Erwachsenenblutes bei Mazza. Die von anderen Autoren( Heilmeyer(6); Iwanoff(15); Rubino(16))gefundenen Mittelwerte liegen im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen etwas niedriger, was durch unsere Verfahrensweise (siehe Methodik) bedingt sein dürfte.

b. Leber

Die fetalen Werte stimmen mit den bei Erwachsenen postmortal erhobenen Werten überein.

6. Fruchtwasserporphyrine

In zwei Fällen war folgendes Porphyrinmuster festzustellen:

Fet 18 (3 cm): Uro: - Kopro: 1,34 µg% Proto: 0,40 µg%
Fet 19 (18cm): Uro: 0,39 µg% Kopro: 10,38 µg% Proto: 1,68 µg%

Die sehr hohen Befunde bei Fet 19 sind durch das stark mit Mekonium kontaminierte Fruchtwasser (grünliche Verfärbung) bedingt. Die anderen Werte liegen über den von Schmidt,M.(4) im Fruchtwasser bei Neugeborenen angegebenen Zahlen (0,58 µg% ätherlösliches Porphyrin)

Tabelle 3

Ala-Dehydrasaktivität in fetalen Erythrozyten und in fetaler Leber mit Vergleichswerten

Die Zahlen bedeuten µMol PBG / 1 ml Erythrozyten und 1 Stunde; in Klammern 1 σ-Grenze

| | |
|---|---|
| Fetale Erythrozyten | 1,7515 ( ∓ 0,2410 ) |
| Vergleichswerte | |
| Nabelschnurblut (Mazza (5)) | 0,2322 ( ∓ 0,0578 ) |
| Erwachsenenblut (Mazza (5)) | 0,4738 |
| Erwachsenenblut (Heilmeyer (6)) | 0,9900 |
| Erwachsenenblut (Iwanoff (15)) | 0,7700 |
| Erwachsenenblut (Rubino (16)) | 1,0200 |
| Erwachsenenblut (eigene Unters. u.Schymura(17)) | 1,3711 ( ∓ 0,3988) |
| Fetales Lebergewebe | 0,9660 ( ∓ 0,2791) |
| Vergleichswert | |
| Erwachsenenleber (Tschudy (7)) | 0,9350 |

7. Inkubationsstudien

Die nachfolgenden drei Tabellen geben die Ergebnisse der zwei verschiedenartigen Inkubationsversuche wieder.

a. Halbstundeninkubation im Vakuum(Ala-Dehydrasebedingung)

Tabelle 4

Halbstundeninkubation im Vakuum(Ala-Dehydrasebedingung, Retikulozyten in ‰ ; PBG = Porphobilinogen in µMol/0,25 ml Ery., und 30 Minuten ; Porphyrine in µg/ 0,25 ml Ery., und 30 Minuten

| | Retikulozyten | PBG | Uro | Kopro | Proto |
|---|---|---|---|---|---|
| Fet 13 | 70 | 0,0591 | 0,0165 | 0,0684 | 0,0830 |
| Fet 14 | 56 | 0,1851 | 0,0756 | 0,1363 | 0,9426 |
| Fet 15 | - | 0,2518 | - | 0,1575 | 0,8142 |
| Fet 21 | 88 | 0,1911 | - | 0,5021 | 0,1563 |

Die verminderte Syntheseleistung von Fet 13 erklärt sich aus dem niedrigen Dehydrasewert, der nur ein Viertel der übrigen Fetendehydrasen ausmacht und außerhalb der zwei σ-Grenze liegt. Fet 13 wurde deshalb nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 5

Mittelwerte der Ergebnisse von Halbstundeninkubationen von Feten und gesunden Erwachsenen(eigene Untersuchungen)
Sämtliche Werte in Gamma Äquivalent Lävulinsäure; p = Signifikanz der Kollektivunterschiede; + = Einzelwert

| | Feten ( n = 3) | Erwachsene ( n = 9 ) | p< |
|---|---|---|---|
| PBG | 0,2413 | 0,1986 | 0,10 |
| Uro | 0,0955 + | 0,1502 | - |
| Kopro | 0,4248 | 0,9571 | 0,05 |
| Proto | 1,1891 | 0,1242 | 0,001 |

Auffällig ist die stark vermehrte Protoporphyrinbildung der fetalen Erythrozyten.

Tabelle 6

Dreistündige Standardinkubation, nach Heilmeyer (6) modifiziert; Ergebnisse in % , 100 % = δ-Aminolävulinsäureausgangsmenge; Ala-Dehydrase in µMol PBG/ 1 ml Ery.,1 h; Retikulozyten in ‰ ; * = eigene Untersuchungen ; + = Heilmeyer (6)

| | Retikulozyten | Ala-Dehydr. | Ala-Verlust | Wiedergef. Ala | PBG | Uro | Kopro | Proto | Gesamtporphyr. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fet 16 | 40 | 1,810 | 10,68 | 35,65 | 31,06 | 7,11 | 9,36 | 5,14 | 21,61 |
| Fet 21 | 88 | 1,529 | 70,74 | 3,10 | 6,26 | 4,46 | 10,05 | 5,39 | 19,90 |
| Mittelwerte | | | | | | | | | |
| Feten | 64 | 1,669 | 40,70 | 19,87 | 18,66 | 5,76 | 9,70 | 5,26 | 20,75 |
| Erwachsene * ( n = 5 ) | - | 1,586 | 17,00 | 23,16 | 40,20 | 8,76 | 9,99 | 0,89 | 19,64 |
| Hämolytische Anämien + ( n = 2 ) | 338 | 1,097 | 49,14 | 29,85 | 7,67 | 3,66 | 6,29 | 3,39 | 13,34 |

8. Retikulozytenindices der Hämpräkursoren

Die Retikulozytenindices wurden in Anlehnung an Schwartz et al.(18) aufgestellt. Sie zeigen deutliche Erhöhungen des Hämpräkursorengehalts fetaler Eryrthrozyten gegenüber Nabelschnur- und Erwachsenenblut bei verschiedenen hämolytischen Anämien.

Die Porphyrine und Vorstufen außerhalb des Koproporphyrins zeigen, vermutlich zum Teil wegen geringer Fallzahl, keine signifikante Korrelation zur Retikulozytenzahl(Tab.8). Da Untersuchungen eines Kollektivs serogener hämolytischer Anämien mit nur geringfügig abweichender Retikulozytenzahl zur Verfügung stehen(Schmidt,D.(20)), war es möglich, vergleichbare Indices für Porphyrine und deren Vorstufen aufzustellen.(Tab.7)

Tabelle 7

Retikulozytenindices (Hämpräkursor / 10 %o Retikulozyten) ; + = Prato et al (19) ; * = Schmidt,D. (20); ++ = Schmidt,D.(3)

| | | INDICES | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Retikulozyten-mittelwert | Kopro | Preto | Uro | Ala | PBG |
| Erworbene hämolytische Anämien + | 431 %o | 0,218 | 9,23 | - | - | - |
| Hereditäre Sphärozytose + | 305 %o | 0,348 | - | - | - | - |
| Menschliches Nabelschnur-blut ++ | 30 %0 | 0,500 | - | - | - | - |
| Serogene hämolyt. Anämien* | 87 %o | 0,700 | 6,78 | 0,107 | 4,229 | 2,385 |
| Fetales Blut | 69 %0 | 1,402 | 15,22 | 0,245 | 14,035 | 7,124 |
| a.junge Feten (11-24 cm) | 82 %0 | 1,845 | 14,91 | - | - | - |
| b.alte Feten (25-36 cm) | 61 %o | 1,007 | 15,54 | - | - | - |

9. Korrelationen der Hämpräkursoren untereinander und zu verschiedenen Parametern

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 8

n = Anzahl der Paare ; r = Korrelationsfaktor ; p = Signifikanz von r gegen Null ( nach Geigy-Tabellen (21))

| | n | r | p< | Signifikanz |
|---|---|---|---|---|
| r. Kopro/Uroporphyrin | 10 | 0,8543 | 0,005 | + |
| Kopro/Protoporphyrin | 19 | 0,5651 | 0,05 | + |
| Proto/Uroporphyrin | 10 | 0,4081 | - | - |
| Ala/Porphobilinogen | 9 | 0,5813 | 0,1 | - |
| Kopro/Retikulozyten | 15 | 0,6960 | 0,01 | + |
| Proto/Retikulozyten | 15 | 0,2712 | - | - |
| Uro/Retikulozyten | 9 | 0,2931 | - | - |
| Ala/Retikulozyten | 9 | 0,1601 | - | - |
| Porpho/Retikulozyten | 9 | 0,0985 | - | - |
| Kopro/Lunarmonat | 20 | 0,6525 | 0,005 | + |
| Proto/Lunarmonat | 19 | 0,3906 | 0,1 | - |
| Uro/Lunarmonat | 10 | 0,4476 | - | - |
| Ala-Dehydrase/Retikulozyt. | 5 | 0,7049 | - | - |
| Ala-Dehydrase/Koproporph. | 6 | 0.0122 | - | - |
| erum Kopro/Erythrozytenkopro. | 13 | 0,0541 | - | - |
| Kopro/freies Hb | 6 | 0,2568 | - | - |
| eber Kopro/Uroporphyrin | 14 | 0,8025 | 0,001 | + |
| Kopro/Protoporphyrin | 17 | 0,3298 | - | - |
| Proto/Uroporphyrin | 13 | 0,3146 | - | - |
| Kopro/Lunarmonat | 17 | 0,7348 | 0,001 | + |
| Kopro/freies Hb | 14 | 0,0634 | - | - |

Fortsetzung von Tabelle 8

| | | n | r | p< | Signifikanz |
|---|---|---|---|---|---|
| Milz | Kopro/Uroporphyrin | 5 | 0,7004 | - | (+) |
| | Kopro/Protoporphyrin | 13 | 0,7096 | 0,01 | + |
| | Proto/Ureporphyrin | 5 | 0,5381 | - | - |
| | Kopro/Lunarmonat | 13 | 0,1731 | - | - |

10. Signifikanzprüfungen

Tabelle 9

Signifikanzschranken nach Student für die einzelnen Porphyrine verschiedenen Blutbildungsperioden und für die Ala-Dehydrase b- Erwachsenen und Feten

| | | p< | Signifikanz |
|---|---|---|---|
| Erythr. | Koproporphyrin | | |
| | Hepato-lienal/myeloisch | 0,005 | + |
| | Retikulocytenindices | | |
| | hepato-lienal/myeloisch | 0,005 | + |
| | Protoporphyrin | | |
| | hepato-lienal/myeloisch | 0,1 | - |
| | Ala-Dehydrase | | |
| | Feten/Erwachsene | 0,025 | + |
| Serum | Koproporphyrin | | |
| | hepato-lienal/myeloisch | 0,35 | - |
| Leber | Koproporphyrin | | |
| | mesenchymal/hepato-lienal | 0,05 | + |
| | hepato-lienal/myeloisch | o,o1 | + |
| | mesenchymal/myeloisch | 0,005 | + |
| | Protoporphyrin | | |
| | hepato-lienal/myeloisch | 0,2 | - |
| Milz | Koproporphyrin | | |
| | hepato-lienal/myeloisch | 0,4 | - |
| | Protoporphyrin | | |
| | hepato-lienal/myeloisch | 0,35 | - |

## V. Diskussion

Sämtliche Hämpräkursoren der fetalen Erythrozyten zeigen eine erhebliche absolute Erhöhung gegenüber Erythrozyten von Erwachsenen im Bereich vom 3,7-fachen(Protoporphyrin) bis zum 22,3-fachen (Koprporphyrin), wobei als Teilfaktor hierfür die deutliche Retikulozytose verantwortlich ist.Bedeutsamer ist jedoch die Beobachtung einer relativen Erhöhung aller Hämpräkursoren, gekennzeichnet durch das Verhältnis von Porphyrin- bzw. Vorstufengehalt zur Retikulozytenzahl(Retikulozytenindex). Zum Vergleich wurden Befunde aus der Literatur (Prato et al. (19)) und Ergebnisse bei hämolytischen Anämien mit gleicher Retikulozytengrößenordnung (Schmidt,D.(20)) herangezogen, so daß eine Gegenüberstellung auch bei nicht strenger Korrelation sämtlicher Hämpräkursoren mit der Retikulozytenzahl berechtigt ist. Die relative Hämpräkursorenerhöhung, ermittelt unter Elimination der retikulozytosebedingten Substraterhöhung (vergleichender Retikulozytenindex ), liegt zwischen dem 2-fachen (Koproporphyrin ) und dem 3,3-fachen (Deltaaminolävulinsäure).

Innerhalb der verschiedenen fetalen Blutbildungsperioden zeigt sich ebebnfalls ein relativer Anstieg des Koproporphyrins($K_{opro.}$-Retikulozytenindex) von der myeloischen zur mesenchymalen Blutbildungsphase vom 1,4-fachen auf das 2,6-fache.Ähnlich verhalten sich weitere Hämpräkursoren, eine Signifikanz ist jedoch wegen zu geringer Fallzahl nicht nachzuweisen.

Ursache der beobachteten erheblichen Hämpräkursorenerhöhung kann eine Verminderung+der entsprechenden Fermentaktivitäten mit der Folge von Substraterhöhungen oder eine verstärkte Basissynthese im Bereich der Ala-Synthetase sein. Die Direktbestimmung der Ala-Dehydrase erbrachte gering erhöhte, von Erwachsenenwerten signifikant differierende Aktivitäten im Sinne der Retikulozytose. Die Ergebnisse der Standardinkubation und der Vakuuminkubation lassen bei normaler bis leicht verstärkter Porphyrinsynthese, leicht erhöhter Ala-Dehydrase und entsprechend der Retikulozytose verstärktem Ala-Abbau in der Standardinkubation auf eine gering erhöhte Porphobilinogen-Desaminase-Aktivität schließen. Die Porphyrinsynthese zeigt eine retikulozytosebedingte Verschiebung in Richtung Protoporphyrin bei relativer Verminderung des Uroporphyrins, so daß keinerlei Indizien für eine Verminderung der Dekarboxylaseaktivitäten vorliegen. Somit besteht eine geringe bis mäßige Zunahme der Fermentaktivitäten im Bereich zwischen der Deltaaminolävulinsäure und dem Protoporphyrin, die in erster Linie der Retikulozytose zuzuordnen ist. Die beobachtete relative Substratvermehrung kann damit nicht Folge von Enzymaktivitätsminderungen sein, sie muß vielmehr auf einer verstärkten Aktivität des Basisenzymsder Hämsynthese , der Ala-Synthetase, beruhen.

Die Zellen der fetalen Erythropoese zeigen somit neben der Globinsynthesenabweichung als weitere Besonderheit des Hämoglobinstoffwechsels eine v e r s t ä r k t e H ä m s y n t h e s e

gegenüber der Erwachsenenphase.

Im Rahmen der erythrozytären und später zu diskutierenden hepatischen Porphyrinerhöhung findet sich auch eine in den einzelnen Blutbildungsperioden nicht signifikant differierende S e r u m k o p r o p o r p h y r i n erhöhung. Das Serumkoproporphyrin steht offensichtlich in Beziehung zu mehreren extraerythrozytären Pools (Leber, Fruchtwasser, Mekonium) und korreliert daher nicht mit dem Erythrozyten- und dem Leberkoproporphyrin.

Die L e b e r p o r p h y r i n e (Kopro-Protoporphyrin) weisen einen kontinuierlichen Anstieg parallel zum Alter der Feten auf, von der mesenchymalen bis hin zur myeloischen Blutbildung, ohne daß ein Gipfel in der hepato-lienalen Phase mit dominierender erythropoetischen Blutbildung der Leber zu finden ist. Als Ursache des kontinuierlich steigenden Leberporphyringehalts(insbesondere des Koprporphyrins) sind zu diskutieren eine verstärkte Eigensynthese von Porphyrinen im Rahmen hämhaltiger Enzyme der Leber sowie wachsende Poolfunktion bei verminderter Eliminationsleistung. Die Leber-Ala-Dehydrase weist Werte in der Größenordnung der Erwachsenen auf ohne erkennbare Unterschiede in den Blutbildungsperioden.

Die M i l z porphyrine, die fast sämtlich unter den Vergleichswerten von Erythrozyten und Leber liegen, stimmen gut mit der Beobachtung Betkes(22) überein, nach der die Milz als fetales Blutbildungsorgan nur eine untergeordnete Rolle spielt und niemals

## VII. Literatur


1. Borst, Königsdörffer — Untersuchungen über Porphyrie . S.Hirzel, Leipzig 1929
2. Fikentscher,R. — Über Porphyrinbefunde im Serum von Feten und Neugeborenen Klin.Wschr. 14 (1935 ), 569
3. Schmidt,D. — Inaug.Diss. München 1967
4. Schmidt,M. — Inaug.Diss. München 1967
5. Mazza,U., Bianco,G., Massaro,A., Fiorina,L. — L'attivita della Deidrasi dell' acido delta-aminolevulico negli eritrociti di cordone ombelicale dell'uomo Boll.Soc.Biol.Sper. 41 (1965),7
6. Heilmeyer,L. — Die Störung der Bluthämsynthese G.Thieme, Stuttgart 1964
7. Tschudy,D.P.,Perlroth, M.G.,Marver,H.S., Collins,A., Hunter,G., Rechcigl,M. — Acute intermittent porphyria : The first "overproduction disease localized to a specific enzyme Proc.Nat.Acad.Sci. 53 (1965), 841
8. Schwartz,S.,Bergh,M.H., Bossenmaier,J., Dinsmore,H. — Determination of porphyrins in biological materials Meth.Biochem.Anal. 8 (1958), 253
9. Ippen, H., Kirchmeyer, R. — Leber und Porphyrine Klin. Wschr. 39 (1961), 298
10. Schmidt, D.,Stich, W. Dech, G. — Zwei-dimensionale dünnschichtchromatographische Auftrennung kleinster Porphyrinmengen. (im Druck)

11. Gibson, K.D., Neuberger, A., Scott, J.J. — The purification and properties of δ-aminolaevulic acid dehydrase. Biochem. J. 61 (1955), 618

12. Marver, H.S., Tschudy D. P., Perlroth, M.G., Collins, A., Hunter, G. — The determination of aminoketones in biological fluids. Anal. Biochem. 14 (1966), 53

13. Knoll, W. — In Handbuch d. ges. Hämatologie. Hrgs. L. Heilmeyer und A. Hittmair. F ad I, S. 37. Berlin 1969

14. Doss, M. — Porphyrinanalyse im Leberzylinder bei Porphyria cutanea tarda. Klin. Wschr. 47 (1969), 1280

15. Iwanoff, E.D. — Die Rolle der δ-Aminolävulinsäure-Dehydrase bei der Erforschung der Biosynthese der Porphyrine. Fol. Häm. 89 (1970), 233

16. Rubino, G.F., Teso, G., Rasetti, L. — Erythrocyte δ-aminolaevulinic-acid-dehydrase in anaemia. Acta Haemat. 24 (1960), 300

17. Schymura, G., — Inaug.Diss. München , unpubliziert

18. Schwartz,S., Wikoff — The relation of erythrocyte coproporphyrin and protoporphyrin to erythropoesis. J.Biol.Chem. 194 (1952), 563

19. Prato,V.,Rubino,G.F., Mazza,U.,Rasetti,L. — Some aspects of porphyrin metabolism in hereditary sperocytosis and in acquired haemolytic anaemias. Panminerva Medica 4 (1962), 391

20. Schmidt, D. Unveröffentliche Ergebnisse

21. Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen
Basel 1968

22. Betke, K. Hämatologie der ersten Lebenszeit
Erg. Inn. Med. 9 (1958), 437

Herrn Professor Dr.W.Stich sei recht herzlich für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut gedankt, Herrn Professor Dr. R. Fikentscher für die Überlassung der Feten und für die Unterstützung der Substratgewinnung und Herrn Dr.D.Schmidt für die fortlaufende Betreuung während der Arbeit.

# L e b e n s l a u f

Geboren am 29.03.1946 als Sohn der kaufmännischen Bankangestellten Martha Dech, in Nußbach/Pfalz

Besuch der Volksschulen in Nußbach (1952 - 1955) und in Ludwigshafen (1955 - 1956)

Übertritt in das Humanistische Gymnasium zu Ludwigshafen am Rhein 19

Abitur Ostern 1966

Beginn des Medizinstudiums an der Universität München im Sommersemest 1966

Naturwissenschaftliche Vorprüfung nach dem Wintersemester 1966/67

Ärztliche Vorprüfung nach dem Sommersemester 1968

Ärztliche Prüfung vom Oktober 1972 bis Februar 1972

Seit 1. März 1972 Medizinalassistent am Lehrstuhl für Innere Medizin (Hämatologie) an der I. Medizinischen Klinik der Universität München

München, im Juli 1972

Gerhard Dech